Utilizando la Teoría del Diseño Inteligente para guiar la Investigación Científica

Jonathan Wells, Ph.D.
Senior Fellow, Discovery Institute
Mayo 10, 2004

La Teoría del Diseño Inteligente (ID, por sus siglas en inglés) puede contribuir a la ciencia por lo menos en dos niveles. En un nivel, el ID trata de inferir a partir de evidencia, si una cierta característica del mundo fue diseñada. Este es el nivel donde operan el filtro explicativo de William Dembski y el concepto de Michael Behe de complejidad irreductible. También es el nivel que ha recibido la mayoría de la atención en los años recientes, porque la existencia de incluso una sola característica diseñada en los seres vivos (por lo menos en los anteriores a los humanos) le daría la vuelta a la teoría Darwiniana de la evolución, la cual actualmente domina la biología occidental.

En otro nivel, el ID puede funcionar como una "metateoría", dando lugar a un marco conceptual para la investigación científica. Al sugerir hipótesis susceptibles de experimentación acerca de las características del mundo que han sido sistemáticamente ignoradas por otras metateorías (como la de Darwin), y conduciendo al descubrimiento de nuevas teorías, el ID podría demostrar indirectamente su productividad científica.

En noviembre del 2002, Bill Dembski, Paul Nelson y yo visitamos las oficinas principales de Ideation, Inc. Ideation es un negocio próspero basado en TRIZ, un acrónimo de la frase rusa que significa "Teoría de Soluciones Inventivas de Problemas". Basado en un análisis de patentes exitosas, TRIZ provee guías para encontrar soluciones para problemas específicos de ingeniería o manufactura. Cuando el presidente de Ideation nos llevó a comer, nos dijo que antes de que el ID pudiera ser tomado seriamente tendría que resolver problemas reales.

TOPS

Me inspiré en esto para bosquejar algo que llamé la Teoría de Solución de Problemas de Organismos (TOPS). Hablando estrictamente, supongo que el equivalente biológico de TRIZ analizaría experimentos exitosos para buscar guías para resolver problemas de investigación presentados por hipótesis existentes. Sin embargo, elegí intentar un enfoque distinto: tal y como lo formulé, TOPS sugiere como el ID podría conducir a nuevas hipótesis y descubrimientos científicos.

TOPS inicia con la observación de que la evidencia es suficiente para garantizar al menos la aceptación provisional de dos proposiciones: (1) La evolución Darwiniana (la teoría que propone que las características nuevas de los seres vivos se originan a través de selección natural actuando en variaciones aleatorias) es falsa, y (2) el ID (la teoría de que muchas características de los seres vivos sólo pudieron haberse originado por medio de un agente inteligente) es cierta.

TOPS entonces rechaza explícitamente varias implicaciones de la evolución Darwiniana. Estas incluyen: (1a) La implicación de que los seres vivos son mejor entendidos del fondo hacia arriba, en términos de constituyentes moleculares. (1b) Las implicaciones de que las mutaciones del DNA son la materia prima de la evolución, que el desarrollo embrionario está controlado por un programa genético, que el cáncer es una enfermedad genética, etc. (1c) La implicación de que muchas características de los seres vivos son vestigios inútiles de procesos aleatorios, así que es una pérdida de tiempo inquirir en sus funciones.

Finalmente, TOPS asume como hipótesis de trabajo que varias implicaciones del ID son verdaderas. Estas incluyen: (2a) La implicación de que los seres vivos son mejor comprendidos de arriba hacia abajo, como seres orgánicos irreduciblemente complejos. (2b) Las implicaciones de que las mutaciones del DNA no conducen a la macroevolución, que el programa de desarrollo de un embrión no se reduce a su DNA, que el cáncer se origina en características estructurales superiores a la célula en lugar de en su DNA, etc. (2c) La implicación de que debe presumirse que todas las características vivientes tienen una función hasta que se pruebe lo contrario, y que la ingeniería de reversa es la mejor forma de entenderlas.

Es importante notar que "implicación" no es lo mismo que "deducción lógica". La evolución Darwiniana no excluye de forma lógica las implicaciones del ID aquí listadas, ni el ID excluye de forma lógica todas las implicaciones de la evolución Darwiniana. Un darwinista puede aceptar la idea de que otras características en el embrión además de su DNA influencian su desarrollo, y los darwinistas pueden (y de hecho lo hacen) usar ingeniería de reversa para entender las funciones de las características de los seres vivos. Además, un punto de vista del ID no descarta de forma lógica programas genéticos o la idea de que algunas características de los seres vivos pudieran ser vestigios inútiles de la evolución. Las diferencias entre la evolución Darwiniana y el ID que forman el punto de partida de TOPS no son exigencias lógicas mutuamente excluyentes, sino diferencias de énfasis. El objetivo de TOPS no es mostrar que la evolución Darwiniana conduce por pasos lógicos a conclusiones falsas, sino explorar qué pasa cuando se utiliza ID en lugar de una teoría evolucionista como marco de trabajo para hacerse preguntas de investigación.

Tomemos, por ejemplo, la investigación hecha en vastas regiones de genomas de vertebrados que no codifican proteínas. Desde una perspectiva neo-darwinista, las mutaciones del DNA son la materia prima de la evolución porque el DNA codifica proteínas que determinan las características esenciales de organismos. Dado que regiones que no codifican, no producen proteínas, los biólogos darwinistas los han desechado por décadas como ruido evolucionista aleatorio o "DNA basura". Desde el punto de vista del ID, sin embargo, es extremadamente improbable que un organismo gaste sus recursos en preservar y transmitir tanta "basura". Es mucho más probable que las regiones "no codificadoras" tengan funciones que simplemente aún no hemos descubierto.

Investigaciones recientes muestran que el "DNA basura" tiene, de hecho, funciones antes insospechadas. Aunque la investigación fue hecha en un marco

darwinista, sus resultados llegaron como una completa sorpresa para la gente que trata de formular preguntas de investigación dentro del marco darwinista. El hecho del que el “DNA basura” *no* sea basura ha emergido no gracias a la teoría de la evolución, sino a pesar de ella. Por otra parte, la gente que formula preguntas de investigación en un marco de ID presumiblemente hubiera buscado las funciones de las regiones no codificadoras del DNA, y ahora podríamos saber considerablemente más de ellas.

TOPS y el cáncer

En noviembre del 2002, decidí aplicar TOPS a un problema biomédico específico. No siendo una persona tímida, decidí atacar al cáncer.

Aprendí rápidamente al revisar la literatura científica que el cáncer no está correlacionado con anormalidades a nivel cromosómico –un fenómeno llamado “inestabilidad cromosómica” (Lengauer et al., 1998). La inestabilidad cromosómica, en turno, está correlacionada con anormalidades del centrosoma –particularmente la presencia de centrosomas extras o alargados. Un número creciente de investigadores tratan al cáncer no como una enfermedad del DNA, sino como una “enfermedad centrosomal” (Brinkley and Goepfert, 1998; Pihan et al., 1998; Lingle and Salisbury, 2000). En 1985, publiqué una hipótesis sobre como los centrosomas podrían producir una fuerza para dividir las células que empuja a los cromosomas fuera de los polos del huso (Wells, 1985). Los biólogos celulares hace ya tiempo que conocen esta “fuerza polar de eyección” o “viento polar” (Rieder et al., 1986; Rieder and Salmon, 1994), pero el mecanismo sigue siendo desconocido. La fuerza ha sido atribuida a elongación microtubular y/o a proteínas motoras asociadas a microtubos, pero ninguna de estas explicaciones se ajusta a todos los hechos (Wells, 2004).

En la hipótesis que propuse en 1985, interacciones magnéticas en el centrosoma causarían que los microtubos del huso se “bambolearan” como un vórtice de laboratorio, aunque a una frecuencia mucho mayor y una amplitud mucho menor, produciendo una fuerza centrífuga dirigida hacia fuera de los polos. Luego me di cuenta (con la ayuda del físico David Snoke) que las interacciones magnéticas que había propuesto en 1985 no funcionarían. En el 2002 se me ocurrió, sin embargo, que el concepto aún viable del vórtice podría ayudar a explicar el lazo entre los centrosomas y el cáncer: centrosomas muy numerosos o muy grandes producirían una fuerza polar de eyección muy fuerte, dañando a los cromosomas y conduciendo a la inestabilidad cromosomal.

Si la fuerza polar de eyección fuera realmente el lazo entre los centrosomas y el cáncer, de cualquier forma, y la fuerza polar de eyección ocurriera debido a un movimiento de tipo vórtice de los microtubos del huso, ¿cuál podría ser el mecanismo que produce este movimiento? Mi atención inmediatamente giró hacia los centríolos.

Los centrosomas en células animales contienen centríolos, pequeños organelos de longitudes menores a una millonésima de metro. Excepto por su papel en nuclear cilios y flagelos eucarióticos, sus funciones precisas permanecen siendo un misterio (Pueble et al., 2000). Nunca han sido un objeto favorito de estudio dentro del marco de la teoría

Darwiniana, porque aunque se replican cada vez que una célula se divide, no contienen DNA (Marshall and Rosenbaum, 2000), y no tienen intermedios evolutivos de los cuales reconstruir filogenias (Fulton, 1971).

Las células de plantas superiores no contienen centríolos (Luykx, 1970; Pickett-Heaps, 1971); ni producen una fuerza polar de eyección como la que se observa en las células animales (Khodjakov et al., 1996). Se me ocurrió que esta correlación puede no ser accidental. Los centríolos pueden ser la fuente de la fuerza polar de eyección, y también la clave para entender el cáncer.

Utilizando microscopía electrónica, los centríolos se ven como pequeñas turbinas. Usando TOPS como mi guía, concluí que si los centríolos *se ven* como turbinas pueden de hecho *ser* turbinas. Utilicé ingeniería de reversa para formular una hipótesis cuantitativa, que pueda ser sujeta a experimentación, ligando a los centríolos, la fuerza polar de eyección y al cáncer. Esa hipótesis esta resumida a continuación, y la versión técnica detallada (Wells, 2004) ha sido enviada para su publicación a un *journal* de biología.

Los centríolos como pequeñas turbinas

Los centríolos son de forma casi cilíndrica, y cuando maduran tienen típicamente un diámetro de cerca de 0.2 μm y una longitud de cerca de 0.4 μm. Al extremo del centríolo más cercano al centro de la célula se le llama “próximo”, y al otro “distal”. El organelo está compuesto de nueve grupos de microtubos. Estos están organizados en terminales triples a cerca de la mitad de distancia del extremo distal, el cual consiste de microtubos dobles (Stubblefield and Brinkley, 1967; De Harven, 1968; Wheatley, 1982; Bornens, et al., 1987).

Los microtubos triples que componen la mitad cercana del centríolo forman navajas con una inclinación de aproximadamente 45 grados con respecto a la circunferencia. Varios autores han notado que los microtubos triples tienen una disposición del tipo de una turbina. Si el centríolo fuera de hecho una pequeña turbina, el fluido que sale a través de las navajas causaría que el organelo rotara de acuerdo a las manecillas del reloj si se le ve desde el extremo próximo.

Para que la turbina centriolar gire, debe haber un mecanismo para bombear fluido a través de las navajas. Se han observado estructuras helicoidales en los lúmenes de los centríolos (Stubblefield and Brinkley, 1967; Paintrand et al, 1992). Las estructuras helicoidales también han sido observadas en asociación con el aparato de par central que rota dentro de un ciliar o axonema flagelar (Goodenough and Heuser, 1985; Mitchell, 2003), y los axonemas son nucleados por cuerpos basales que son interconvertibles con los centríolos (Pueble et al., 2000). Si la hélice dentro de un centríolo rota como el aparato central de un axonema, podría funcionar como un “tornillo de Arquímedes”, un destapacorchos que drenaría fluido hacia dentro a través del extremo próximo y lo forzaría a salir por las navajas de la turbina del triplete de microtubos.

La bomba helicoidal podría ser provista de energía por dineína. La dineína produce movimientos mediados por microtubos en los axonemas de cilios y flagelos, aunque su modo de acción en los centríolos tendría que ser diferente del anterior. Los cilios y flagelos se mueven por un deslizamiento basado en dineína entre los microtubos dobles (Brokaw, 1994; Porter and Sale, 2000). En los centríolos, sin embargo, las únicas estructuras parecidas a la dineína parecen estar asociadas con columnas internas en el lumen. (Paintrand et al., 1992) Las moléculas de dineína en esas columnas podrían operar una bomba de tornillo de Arquímedes interna al interactuar con sus navajas helicoidales. Por analogía con el aparato de par central en los axonemas, la hélice dentro de un centríolo rotaría presumiblemente a cerca de 100 Hz.

La dinámica de un par de centríolos

La mayoría de los centrosomas contienen un par de centríolos conectados cerca de sus extremos próximos y orientados a ángulos rectos uno respecto al otro (Bornens, et al., 1997; Paintrand et al., 1992; Bornens, 2002). El miembro más viejo ("madre") de un par de centríolos se distingue del menor ("hija") por varias estructuras, incluyendo "accesorios del distal" que se proyectan a un cierto ángulo de los filos cercanos al distal de los microtubos dobles, y "accesorios subdistales" que forman un collar grueso alrededor de la mayor parte de la mitad entre el distal y el centríolo madre y sirven como ancla para los microtubos que se extienden hacia el huso (Paintrand et al., 1992; Piel et al., 2000). Cuando los centríolos están aislados bajo condiciones bajas en calcio, los apéndices subdistales se disocian de la pared del centríolo madre mientras que los apéndices dístales permanecen conectados a él (Paintrand et al., 1992). Estas características son consistentes con un modelo en el cual los accesorios subdistales forman un cojinete conectado al citoesqueleto de la célula, y los apéndices dístales forman un reborde que mantiene al centríolo madre en su cojinete. **(Figura 1)**.

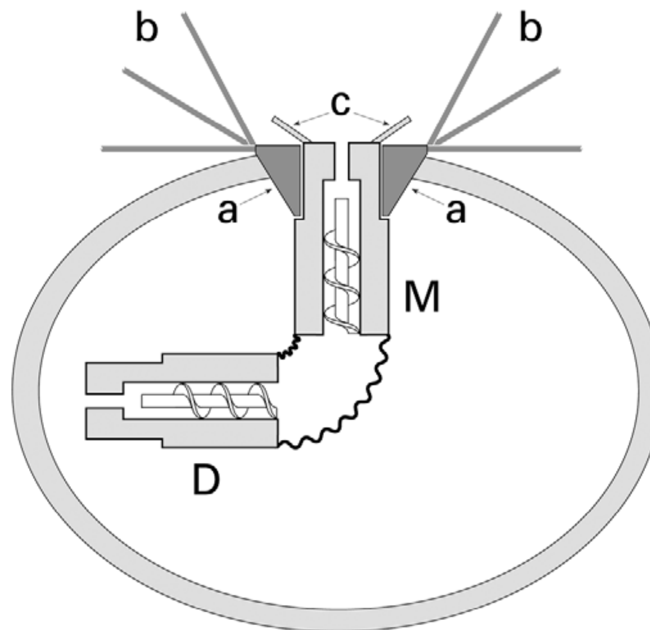


Figura 1. Sección transversal del un par de centríolos. (M) Centríolo madre. (D) Centríolo hija. Note las hélices internas en cada uno de ellos. (a) Accesorios subdistales. (b) Microtubos del huso (los cuales están anclados a los accesorios subdistales). (c) Accesorios dístales. En la hipótesis presentada aquí, los accesorios subdistales funcionan como un cojinete y los accesorios dístales como un reborde. La elipse es la cápsula centromatriz que comprende al par de centríolos.

El centríolo hija, restringido por su conexión próxima a la madre, no rotará en su propio eje; en cambio, oscilará completo a lo largo del eje largo del centríolo madre. Sin embargo, la hija aún funcionará como turbina, produciendo un torque que presionaría al centríolo madre lateralmente contra la pared interna de su cojinete. El torque de la hija causará por tanto que el par de centríolos gire excéntricamente, produciendo un "bamboleo" parecido al movimiento de un vórtice de laboratorio.

El par de centríolos está rodeado por una red estructural de filamentos de 12-15 nm de diámetro llamados la "centromatriz" (Schnackenberg et al., 1998). El fluido dentro de la cápsula de centromatriz no permanece estacionario, sino que es agitado en forma circular por el giro del centríolo hija. Podría parecer que la fricción contra la pared interna de la centromatriz podría ofrecer una enorme resistencia a tal movimiento; sin embargo, sorpresivamente, la resistencia podría ser baja debido a "nanoburbujas" (Tyrrell and Attard, 2001; Steitz et al., 2003; Ball, 2003). Nanoburbujas de 200 nm de diámetro y 20 nm de espesor pueden producir una superficie compuesta de filamentos hidrofóbicos de 12-15 nm de fricción casi nula. Si se mantiene el suministro de poder de forma continua por parte de la bomba helicoidal dentro del centríolo madre, los cálculos muestran que el par de centríolos podría alcanzar una velocidad angular de más de 10 kHz a la mitad del camino, por medio de división celular (ver el Apéndice Matemático).

Los centríolos y la fuerza polar de eyección

Los accesorios subdistales que forman el cojinete para el par de centríolos que giran también ancla a los microtubos que se extienden dentro del huso (Paintrand et al., 1992; Piel et al., 2000). Otros microtubos están anclados en el material pericentriolar que rodea la centromatriz. Justo como un vórtice imparte su bamboleo a un tubo de ensaye colocado en él, así hace el centrosoma con los microtubos que de él emanan. Presumiblemente los microtubos del huso no transmitirán este movimiento de forma tan uniforme como las paredes rígidas de vidrio de un tubo de ensayo, pero pueden ser lo suficientemente rígidas para inducir a los objetos dentro del huso a soportar movimientos no diferentes a los que contiene un tubo de ensayo en un vórtice. Vale la pena notar a este respecto que los microtubos en arreglos ordenados exhiben más tiesura que la que se esperaría para cilindros rígidos que no interactúan entre sí (Sato et al., 1998). Los objetos dentro del huso entonces soportan cierta frecuencia, movimientos circulares de pequeña amplitud perpendiculares a los microtubos polares, como fue propuesto originalmente por Wells (1985). Los objetos en la mitad de un huso bipolar por tanto experimentarían una fuerza centrífuga lateral hacia fuera del eje largo del huso. Los cálculos (ver Apéndice Matemático) muestran que esta fuerza podría ser mayor a cinco veces la fuerza de

gravedad. El arreglo cónico de los microtubos convertiría parte de ella en una componente paralela al eje del huso, produciendo una fuerza más pequeña tendiente a mover los objetos de forma radial, alejándolos del polo. El bamboleo producido por un par de centríolos en giro podría por lo tanto generar una fuerza polar de eyección.

Implicaciones para el cáncer

Si los centríolos generan una fuerza polar de eyección, la presencia de demasiados pares de centríolos en cualquiera de los polos puede resultar en una excesiva fuerza polar de eyección que sujeta a los cromosomas a un estrés inusual que causa rompimientos y traslocaciones. Incluso más seria que la presencia de centríolos extra sería una falla de los mecanismos de control que normalmente cierran las turbinas centriolares al comienzo de una anafase, porque los pares de centríolos entonces se continuarían acelerando y generando fuerzas polares de eyección mayores a las normales.

Una fuerza polar de eyección debida a centríolos podría ser en parte generada por niveles intracelulares de calcio. En células animales que se dividen, el inicio de una anafase está normalmente acompañado de un aumento transitorio en la concentración de Ca^{+} intracelular (Poenie et al., 1986). Concentraciones elevadas de Ca^{2+} pueden conducir a una flexión asimétrica o a la quietud en los axonemas de los flagelos del esperma del erizo de mar (Brokaw, 1987). Esto puede ser debido a un cambio inducido por Ca^{2+} en la dirección del movimiento de la energía de los brazos de dineína (Ishijima et al., 1996), o a un efecto en el aparato del par central (Bannai, et al., 2000). Si la bomba helicoidal que está dentro de un centríolo está conducida por dineína, entonces, un aumento en la concentración de calcio intracelular podría disminuirla.

Vale la pena notar a este respecto que un buen número de estudios recientes han reportado un lazo entre el calcio y la deficiencia de vitamina D con varios tipos de cáncer. Suplementos dietarios de calcio pueden reducir modestamente el riesgo de cáncer colorectal (McCullough et al., 2003), y parece haber una correlación inversa entre los niveles de vitamina D y el cáncer de próstata (Konety et al., 1999). Análogos y metabolitos de vitamina D inhiben el crecimiento de células cancerosas de próstata in vitro (Krishnan et al., 2003) y en vivo (Vegesna et al., 2003), y además tienen un efecto similar en células de cáncer de mama (Flanagan et al., 2003). Si los centríolos generan una fuerza polar de eyección, la correlación entre los niveles de calcio y vitamina D con el cáncer podría ser una consecuencia –por lo menos en parte- del papel del calcio en apagar las turbinas centriolares al inicio de una anafase.

Discusión

Stubblefield y Brinkley (1967) propusieron que movimientos secuenciales de los microtubos triples del centríolo hacen girar una hélice interna, la cual ellos creyeron ser DNA, con el fin de facilitar el ensamble del microtubo. Desde entonces está claro, sin embargo, que los centríolos no contienen DNA (Marshall and Rosenbaum, 2000). En la hipótesis aquí propuesta, el centríolo es una pequeña turbina compuesta de navajas de

microtubos triples accionada por una bomba helicoidal interna. Esto es lo contrario a la idea de Stubblefield y Brinkley de que los microtubos triples accionan la hélice interna.

Bornens (1979) sugirió que los centríolos que giran rápidamente, accionados por un ATPasa en estructuras voltereta en sus extremos proximales, funcionan como giroscopios para proveer un sistema inercial de referencia para la célula y generar oscilaciones eléctricas que coordinan los procesos celulares. En la hipótesis propuesta aquí, los centríolos que giran rápidamente producirían oscilaciones altas de baja amplitud en los microtubos del husillo, que son mecánicos, no eléctricos como Bornens propuso.

Hay varias formas de probar esta hipótesis. Dos de ellas son:

> Debería ser posible detectar oscilaciones en los microtubos del huso temprano en prometafase por microscopía de inmunofluorescencia y tecnología de cámaras de alta velocidad.
>
> Debería ser posible regular la fuerza polar de eyección al aumentar la concentración de calcio intracelular durante la prometafase o bloquear su aumento al inicio de la anafase.

Si la hipótesis presentada aquí soporta esta y otras pruebas experimentales, entonces puede contribuir a entender mejor no sólo la división celular, sino también el cáncer.

Reconocimientos

El autor reconoce con agradecimiento las útiles sugerencias de David W. Snoke, Keith Pennock y Lucy P. Wells. El autor también agradece a Joel Shoop por producir la ilustración y a Meter L. Maricich por asistirnos con el análisis matemático.

Referencias

Ball, P., 2003. How to keep dry in water. Nature 423, 25-26.

Bannai, H., Yoshimura, M., Takahashi, K., Shingyoji, C., 2000. Calcium regulation of microtubule sliding in reactivated sea urchin sperm flagella. J. Cell Sci. 113, 831-839.

Bornens, M., 1979. The centriole as a gyroscopic oscillator: implications for cell organization and some other consequences. Biol. Cell. 35, 115-132.

Bornens, M., 2002. Centrosome composition and microtubule anchoring mechanisms. Curr. Opin. Cell Biol. 14, 25-34.

Bornens, M., Paintrand, M., Berges, J., Marty, M-C., Karsenti, E., 1987. Structural and chemical characterization of isolated centrosomes. Cell Motil. Cytoskeleton 8, 238-249.

Brinkley, B.R., Goepfert, T.M., 1998. Supernumerary centrosomes and cancer: Boveri's hypothesis resurrected. Cell Motil. Cytoskeleton 41, 281-288. Brokaw, C.J., 1987. Regulation of sperm flagellar motility by calcium and cAMPdependent phosphorylation. J. Cell. Biochem. 35, 175-184.

Brokaw, C.J., 1994. Control of flagellar bending: a new agenda based on dynein diversity. Cell Motil. Cytoskeleton 28, 199-204.

De Harven, E., 1968. The centriole and the mitotic spindle, in: Dalton, A.J., Haguenau, F. (Eds.), Ultrastructure in Biological Systems, v. 3: The Nucleus, Academic Press, New York, pp. 197-227.

Flanagan, L., Packman, K., Juba, B., O'Neill, S., Tenniswood, M., Welsh, J., 2003. Efficacy of vitamin D compounds to modulate estrogen receptor negative breast cancer growth and invasion. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 84, 181-192.

Fulton, C., 1971. Centrioles, in: Reinert, A.J., Ursprung, H., (Eds.), Origin and Continuity of Cell Organelles, Springer-Verlag, New York, pp. 170-221.

Goodenough, U.W., Heuser, J.E., 1985. Substructure of inner dynein arms, radial spokes, and the central pair/projection complex of cilia and flagella. J. Cell Biol. 100, 2008-2018.

Ishijima, S., Kubo-Irie, M., Mohri, H., Hamaguchi, Y., 1996. Calcium-dependent bidirectional power stroke of the dynein arms in sea urchin sperm axonemes. J. Cell Sci. 109, 2833-2842.

Khodjakov, A., Cole, R.W., Bajer, A.S., Rieder, C.L., 1996. The force for poleward chromosome motion in *Haemanthus* cells acts along the length of the

chromosome during metaphase but only at the kinetochore during anaphase. J. Cell Biol. 132, 1093-1104.
Konety, B.R., Johnson, C.S., Trump, D.L., Getzenberg, R.H., 1999. Vitamin D in the prevention and treatment of prostate cancer. Semin. Urol. Oncol. 17, 77-84.
Krishnan, A.V., Peehl, D.M., Feldman, D., 2003. Inhibition of prostate cancer growth by vitamin D: regulation of target gene expression. J. Cell. Biochem. 88, 363-371.
Lengauer, C., Kinzler, K.W., Vogelstein, B., 1998. Genetic instabilities in human cancers. Nature 396, 643-649.
Lingle, W.L., Salisbury, J.L., 2000. The role of the centrosome in the development of malignant tumors. Curr. Top. Dev. Biol. 49, 313-329.
Luykx, P., 1970. Cellular mechanisms of chromosome distribution. Int. Rev. Cytol. Suppl. 2, 1-173.
Marshall, W.F., Rosenbaum, J.L., 2000. Are there nucleic acids in the centrosome? Curr. Top. Dev. Biol. 49, 187-205.
McCullough, M.L., Robertson, A.S., Rodriquez, C., Jacobs, E.J., Chao, A., Jonas, C., Calle, E.E., Willett, W.C., Thun, M.J., 2003. Calcium, vitamin D, dairy products, and risk of colorectal cancer in the cancer prevention study II nutrition cohort (United States). Cancer Causes Control 14, 1-12.
Mitchell, D.R., 2003. Reconstruction of the projection periodicity and surface architecture of the flagellar central pair complex. Cell Motil. Cytoskeleton 55, 188-199.

Paintrand, M., Moudjou, M., Delacroix, H., Bornens, M., 1992. Centrosome organization and centriole architecture: their sensitivity to divalent cations. J. Struct. Biol. 108, 107-128.
Pickett-Heaps, J., 1971. The autonomy of the centriole: fact or fallacy? Cytobios 3, 205-214.
Piel, M., Meyer, P., Khodjakov, A., Rieder, C.L., Bornens, M., 2000. The respective contributions of the mother and daughter centrioles to centrosome activity and behavior in vertebrate cells. J. Cell Biol. 149, 317-329.
Pihan, G.A., Purohit, A., Wallace, J., Knecht, H., Woda, B., Quesenberry, P., Doxsey, S.J., 1998. Centrosome defects and genetic instability in malignant tumors. Cancer Res. 58, 3974-3985.
Poenie, M., Alderton, J., Steinhardt, R., Tsien, R., 1986. Calcium rises abruptly and briefly throughout the cell at the onset of anaphase. Science 233, 886-889.
Porter, M.E., Sale, W.S., 2000. The 9 + 2 axoneme anchors multiple inner arm dyneins and a network of kinases and phosphatases that control motility. J. Cell Biol. 151, F37-F42.
Preble, A.M., Giddings, T.M. Jr., Dutcher, S.K., 2000. Basal bodies and centrioles: their function and structure. Curr. Top. Dev. Biol. 49, 207-233.
Rieder, C.L., Davison, A.E., Jensen, L.C.W., Cassimeris, L., Salmon, E.D., 1986. Oscillatory movements of monooriented chromosomes and their position

relative to the spindle pole result from the ejection properties of the aster and half-spindle. J. Cell Biol. 103, 581-591.
Rieder, C.L., Salmon, E.D., 1994. Motile kinetochores and polar ejection forces dictate chromosome position on the vertebrate mitotic spindle. J. Cell Biol. 124, 223-233.
Sato, M., Schwartz, W.H., Selden, S.C., Pollard, T.D., 1988. Mechanical properties of brain tubulin and microtubules. J. Cell Biol. 106, 1205-1211.
Schnackenberg, B.J., Khodjakov, A., Rieder, C.L., Palazzo, R.E., 1998. The disassembly and reassembly of functional centrosomes in vitro. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95, 9295-9300.
Steitz, R., Gutberlet, T., Hauss, T., Klösgen, B., Krastev, R., Schemmel, S.,
Simonsen, A.C., Findenegg, G.H., 2003. Nanobubbles and their precursor layer at the interface of water against a hydrophobic substrate. Langmuir 19, 2409-2418.
Stubblefield, E., Brinkley, B.R., 1967. Architecture and function of the mammalian centriole, in: Warren, K.B. (Ed.), Formation and Fate of Cell Organelles, Academic Press, New York, pp. 175-218.
Tyrrell, J.W.G., Attard, P., 2001. Images of nanobubbles on hydrophobic surfaces and their interactions. Phys. Rev. Lett. 87, 176104/1-176104/4.
Vegesna, V., O'Kelly, J., Said, J., Uskokovic, M., Binderup, L., Koeffle, H.P., 2003. Ability of potent vitamin D_3 analogs to inhibit growth of prostate cancer cells in vivo. Anticancer Res. 23, 283-290.
Wheatley, D.N., 1982. The Centriole: A Central Enigma of Cell Biology, Elsevier, Amsterdam.
Wells, J., 1985. Inertial force as a possible factor in mitosis. BioSystems 17, 301-315.
Wells, J., 2004. A hypothesis linking centrioles, polar ejection forces, and cancer. Submitted for publication.

Apéndice Matemático

Esto es sólo un resumen, para detalles ver Wells (2004).

Una bomba rotatoria helicoidal causaría que un fluido U fluyera hacia el extremo proximal del centríolo de esta forma:

$$U = 4\pi\phi R_o\theta\tan\theta(R_o^2-R_i^2) \qquad \text{(A1)}$$

donde ϕ y θ son la velocidad angular y tono de la hélice, respectivamente; R_o es el radio del lumen centriolar (y por ende el radio externo de las navajas de la hélice); y R_i es el radio de la columna central que las navajas hacen girar. Ignorando el espesor de las navajas, y usando valores derivados de micrografías electrónicas de los centríolos y medidas de rotaciones del par central en cilios, se ha calculado que el flujo U está en el orden de $U \approx 10^{-19}$ m^3 s^{-1}.

El torque τ producido por la turbina centriolar sería la componente tangencial del producto de la velocidad y la masa del fluido moviéndose a través de los huecos por segundo, multiplicada por la distancia de las navajas de la turbina respecto al eje de rotación (aproximadamente el radio exterior del centríolo). La velocidad y el flujo de masa pueden ser calculados a partir de U, el área aproximada de los huecos entre las navajas de la turbina y la densidad del fluido que está siendo bombeado a través de ellos. Dado que el radio exterior del un centríolo es aproximadamente 0.1 μm, el torque resultante sería del orden de $\tau \approx 10^{-28}$ kg m^2 s^{-2}.

En la equivalente rotacional de la ley de Newton de la fuerza, la aceleración angular sería

$$\alpha = \tau/I \qquad \text{(A2)}$$

en la cual I es el momento de inercia efectivo del par de centríolos en giro. Este sería del orden de 10^{-29} kg m^2 (para la derivación ver Wells, 2004), así que la aceleración angular producida por el torque del centríolo madre sería del orden de $\alpha \approx 10$ s^{-2}. Asumiendo una fricción despreciable (debido a las nanoburbujas), este torque causaría que la velocidad angular del par de centríolos se incrementara cerca de 10 Hz cada segundo. Un minuto después de iniciar, el par de centríolos estaría girando a cerca de 600 Hz; después de 20 minutos (es decir, cerca de la mitad de la división celular), el par estaría girando a cerca de 12,000 Hz.

Los centríolos orientados ortogonalmente impartirían un bamboleo a los microtubos del huso y producirían una aceleración centrífuga β dada por

$$\beta = (\alpha t)^2 d\tan\varepsilon \qquad \text{(A3)}$$

en la cual t es el número de segundos que han transcurrido desde que las turbinas iniciaron, d es la distancia de un objeto respecto al centrosoma, y ε es la excentricidad del bamboleo. Si la excentricidad del bamboleo es 1º, entonces veinte minutos después del inicio, se esperaría que un objeto a 20 μm del polo del huso fuera sujeto a una aceleración centrífuga β de aproximadamente 50 m s^{-2}, cerca de cinco veces mayor que la aceleración de la gravedad.